Verhalten der Glucosekonzentration im Blut bei alloxandiabetischen Ratten während Peritonealdialysen mit Glucose, Glucosevorstufen und Mannit enthaltenden Spüllösungen

Berthold Suldinger

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551924_0069

AUS DER KLINISCH - EXPERIMENTELLEN
ABTEILUNG DER FORSCHERGRUPPE DIABETES
(Leiter: Professor Dr. med. H. Mehnert)

UND AUS DER III. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG
DES STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES
MUNCHEN SCHWABING
(Chefarzt: Professor Dr. med. H. Mehnert)

Verhalten der Glucosekonzentration im Blut bei alloxandiabetischen Ratten während Peritonealdialysen mit Glucose, Glucosevorstufen und Mannit enthaltenden Spüllösungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Berthold Suldinger

aus

Freilassing

1973

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Mehnert
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. O. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	25.6.1974

UNIV. LEIDEN BIBL.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung Seite 1

II. Methodik Seite 6

A. Alloxan Seite 6

B. Versuchsvorbereitungen Seite 6

C. Versuch Seite 7

D. Zusammensetzung der Spüllösungen Seite 7

E. Analytische Bestimmungsmethoden Seite 8

F. Statistik Seite 9

G. Histologische Untersuchung Seite 10

III. Ergebnisse Seite 11

A. Blutglucosekonzentration bei Verwendung von Dialyselösungen mit unterschiedlichen Zuckerzusätzen Seite 11

1. 1,5 % Glucose und 44,5 mval/l Lactat enthaltende Spüllösung Seite 13
2. 1,5 % Sorbit und 44,5 mval/l Lactat enthaltende Spüllösung Seite 13
3. 1,5 % Xylit und 44,5 mval/l Lactat enthaltende Spüllösung Seite 13
4. 1,5 % Laevulose und 44,5 mval/l Lactat enthaltende Spüllösung Seite 13
5. 1,5 % Mannit und 44,5 mval/l Lactat enthaltende Spüllösung Seite 14

6. 1,5 % Sorbit und 44,5 mval/l Acetat enthaltende Spüllösung Seite 14

B. Serumlactatkonzentration bei Verwendung von Dialyselösungen mit unterschiedlichen Zuckerzusätzen Seite 14

C. Blutglucose- und Serumlactatkonzentrationen sowie Blut-pH bei Dialysen mit 60 mval/l Na-Lactat und 60 mval/l Na-Acetat enthaltenden zuckerfreien Spüllösungen Seite 16

D. Harnstoffkonzentration im Serum bei Verwendung von Dialyselösungen mit unterschiedlichen Zuckerzusätzen Seite 19

E. Eiweißkonzentration im Serum bei Verwendung von Dialyselösungen mit unterschiedlichen Zuckerzusätzen Seite 20

F. Glucosekonzentration im auslaufenden Dialysat bei Verwendung von Dialyselösungen mit unterschiedlichen Zuckerzusätzen Seite 21

G. Lactatkonzentration im auslaufenden Dialysat bei Verwendung von Dialyselösungen mit unterschiedlichen Zuckerzusätzen Seite 22

H. Histologie : 1. Nebenniere
2. Niere Seite 23

IV. Diskussion Seite 24

V. Zusammenfassung Seite 33

VI. Literaturverzeichnis Seite 35

I. Einleitung

Die letzten 20 Jahre brachten in der Behandlung des akuten Nierenversagens und der chronischen Urämie durch technische Weiterentwicklung von Dialyseverfahren bedeutende Fortschritte. Hämo- und Peritonealdialyse ermöglichen die Elimination harnpflichtiger Substanzen und die Regulation des Elektrolyt-, Säure- und Basen- sowie des Wasserhaushaltes (24). Beide Behandlungsformen sind keine konkurrierenden, sondern sich ergänzende Maßnahmen, die jeweils nach Situation des Krankheitsbildes zur therapeutischen Anwendung kommen (24, 141).

Daß besonders die Peritonealdialyse in den letzten Jahren in zunehmendem Maße Anwendung findet, ist überwiegend der Verbesserung dieser Methode zu verdanken. Darüberhinaus ist sie apparativ, personell und kostenmäßig gegenüber der Hämodialyse nicht so aufwendig und bei sachgerechter Durchführung relativ komplikationsarm. Wenn auch die Effektivität der Hämodialyse 4 - 10 Mal größer ist (23), kann letztlich mit längerem Zeitaufwand ein gleichwertiger Behandlungserfolg mit der Peritonealdialyse erzielt werden (115). Wie die Hämodialyse folgt auch die Peritonealdialyse denselben Prinzipien der Osmose und Ultrafiltration: die Funktion einer semipermeablen Cellophanmembran übernimmt hierbei das ebenfalls semipermeabel wirkende Peritoneum mit einer mittleren Oberfläche von 22 000 cm^2 (37).

Die historische Entwicklung dieses Behandlungsverfahrens geht auf das Jahr 1877 zurück, in dem WEGENER erste Tierversuche in Form von Bauchfellspülungen mit Kochsalz-, Glucose- und Glycerinlösungen durchführte. Er konnte nachweisen, daß bei Anwendung relativ hoch konzentrierter Glucose- und Glycerinlösungen das intraabdominell eingebrachte Volumen an Spülflüssigkeit zunahm (24). STARLING und TUBBY beschrieben 1894 eine Abnahme des intraabdominellen Flüssigkeitsvolumens bei Anwendung hypotoner Spül-

lösungen, während mit isotonen Volumenschwankungen nicht zu beobachten waren (141). Weitere Erkenntnisse und Erfahrungen über das Verhalten des Elektrolytstoffwechsels und die Resorptionsfähigkeit des Peritoneums unter Peritonealdialysen im Tierversuch wurden von verschiedenen Autoren in den folgenden Jahren gewonnen (141, 24). Gezielte tierexperimentelle Dialyseversuche an anurischen Kaninchen und Meerschweinchen sind 1923 von GANTER (49) vorgenommen worden. Im gleichen Jahr wandte er diese Methode erstmalig am Menschen an (93), indem er 1,5 Liter einer physiologischen Kochsalzlösung in die Bauchhöhle instillierte und somit eine vorübergehende Besserung eines nicht näher beschriebenen Krankheitsbildes erzielte (141). Ein zweiter Versuch an einem Patienten im Coma diabeticum ließ nach intraabdomineller Infusion von 3 Litern physiologischer Kochsalzlösung eine deutliche Rückbildung der Bewußtlosigkeit erkennen (141).

Auch in den kommenden Jahren wurde immer wieder das große Interesse an der Peritonealdialyse als aussichtsreiche Behandlungsart niereninsuffizienter Patienten durch verschiedene Autoren hervorgehoben (24), der klinische Erfolg jedoch blieb dieser Therapieform noch verwehrt. Technische Schwierigkeiten und häufig auftretende Peritonitiden in der vorantibiotischen Ära ließen daher diese Methode etwas in Vergessenheit geraten.

Während ODEL und Mitarbeiter 1950 (24) in einer Zusammenstellung bis zum Jahre 1948 lediglich 101 mit der Peritonealdialyse behandelte Patienten erfassen konnten, häufen sich erst seit 1959 im internationalen Schrifttum Mitteilungen und Erfahrungsberichte über effektive Behandlungen akuter und chronischer Urämien mittels dieser Behandlungsmethode.

Hierbei steht als entscheidender Faktor für den therapeutischen Erfolg die optimale Zusammensetzung von Spüllösungen im Vordergrund (98). Der Übertritt klein molekularer gelöster Substanzen aus dem Blut durch das Peritoneum in die Dialyseflüssigkeit läßt

sich durch Konzentrationsänderung in einem der beiden Flüssigkeitsräume steuern, während die Wasserbilanzierung durch Änderung der Osmolarität der Spüllösung erreicht werden kann (37, 58, 104). Um eine bestimmte Osmolarität zu erzielen, muß der Dialyseflüssigkeit eine Substanz zugesetzt werden, die entweder nicht dialysabel ist und somit den osmotischen Druck intraabdominell aufrecht erhält oder das Peritoneum möglichst langsam durchwandert und dann metabolisiert bzw. durch die Nieren ausgeschieden werden kann. Diesen gestellten Anforderungen entspricht Glucose, die den üblichen Spüllösungen in einer Konzentration von 1,5 g% zugesetzt ist. Isoosmolare Dialyselösungen besitzen somit eine Gesamtosmolarität von 375 bis 380 mosmol/l und haben praktisch keinen Einfluß auf den Wasserhaushalt des Körpers. Durch höhere Glucosekonzentration von 7 g% werden hyperosmolare Lösungen mit einer Osmolarität von 680 mosmol/l erzielt, so daß bei Verwendung dieser Spüllösungen dem osmotischen Gradienten folgend vermehrt Körperwasser in das Abdomen einströmt.

Calcium fällt in Gegenwart von Natriumbicarbonat aus und Glucose kann mit diesem Stoff zusammen nicht sterilisiert werden. Deshalb wird den Spüllösungen an Stelle von Natriumbicarbonat Lactat zugesetzt, das nach erfolgter Resorption der enzymatischen Umwandlung in Bicarbonat unterliegt (101). Außerdem wählt man eine Lactatkonzentration, die die normale Bicarbonatkonzentration im Blut deutlich übersteigt, da bei Niereninsuffizienz häufig eine ausgeprägte metabolische Acidose zu finden ist.

Die Elimination einzelner Substanzen durch die Peritonealdialyse verläuft dabei nach folgendem Gesetz (24):

$$C\ (\mathrm{ml/min.}) = \frac{U \times V}{P} \quad ,$$

wobei C = Clearance

U = Konzentration im auslaufenden Dialysat

V = Volumen des auslaufenden Dialysats

P = Konzentration im Plasma

darstellt.

In zunehmendem Maß wird die Peritonealdialyse auch bei niereninsuffizienten Diabetikern angewandt.

Seitdem es durch die Entdeckung des Insulins gelungen ist, die Lebenserwartung von Diabetikern erheblich zu verlängern, hat die von KIMMELSTIEL und WILSON 1936 erstmals beschriebene und als diabetes-spezifisch im Rahmen der Mikroangiopathie anzusehende Glomerulosklerose an Häufigkeit beträchtlich zugenommen (70, 78, 99, 118). Somit kann für den Verlauf eines Diabetes die Möglichkeit der Entwicklung renaler Komplikationen schicksalsbestimmend werden, so daß als Todesursache, besonders bei jugendlichen Zuckerkranken, die Urämie an Bedeutung gewonnen hat.

Eine allgemein kausale Therapie der Mikroangiopathie gibt es nicht. Bei bestehenden urämischen Symptomen hat daher nur noch die Dialysebehandlung Aussicht lebensverlängernd zu wirken. Es stellt sich jedoch bei diabetischer Stoffwechselsituation das Problem einer erheblichen Stoffwechselverschlechterung durch die in den üblichen Dialyselösungen enthaltene große Glucosemenge von 15 g/l, die einem Zuckergehalt von 1 500 mg entspricht und somit um das zehnfache höher liegt als die normale Glucosekonzentration im Blut.

KOPP (63, 68, 72), ABERLE (2) und KESSEL beobachteten auch eindrucksvolle Blutzuckererhöhungen bei Dialysen mit glucosehaltigen Spüllösungen.

Um diesen Komplikationen während Dialysebehandlungen bei Diabetikern vorzubeugen, wurden in den letzten Jahren vereinzelte Versuche unternommen, insulinunabhängig metabolisierbare Zucker an Stelle von Glucose den Dialyselösungen zuzusetzen (1, 33, 63, 68, 82, 83, 114). ABERLE und Mitarbeiter (2) verwandten Gemische von Laevulose-Mannit-Sorbit- und Glucoselösungen, deren Auswirkung auf die diabetische Stoffwechselsituation von ihnen als "weniger belastend" bezeichnet wurden. KOPP (63, 68, 72) sah mit laevulose- und mannithaltigen Spüllösungen bei zwei Diabetikern lediglich einen Blutzuckeranstieg

von 40 mg%. Den Angaben von LIESCHKE (84) zufolge ließ sich mit sorbithaltigen Spüllösungen eine Beeinflußung der Glucosekonzentration im Blut bei Diabetikern nicht erkennen. Übereinstimmung besteht bei diesen Autoren, daß die Effektivität der Peritonealdialyse unter Austausch der Glucose in der Spüllösung gegen Laevulose, Mannit oder Sorbit unverändert bleibt (72, 80, 92, 104, 146). Nach längeren Dialysen mit laevulose- und mannithaltigen Spüllösungen wurden jedoch besonders von KOPP (72) abakterielle peritoneale Reizerscheinungen beobachtet, die gelegentlich zur Unterbrechung der Behandlung zwangen.

Seit 1967 werden auch an der III. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing Peritonealdialysen an chronisch niereninsuffizienten Diabetikern durchgeführt. Für vergleichende Stoffwechseluntersuchungen wurde in Spüllösungen Glucose gegen die Zuckeralkohole Sorbit und Xylit in gleicher Konzentration ausgetauscht und darüberhinaus an der übrigen Zusammensetzung der Lösungen keine Veränderung vorgenommen. Eine Berechtigung, an Stelle von Glucose die Polyole Sorbit und Xylit als osmotisch wirksame Substanzen auszuwählen, sahen wir darin, daß beide Zuckeralkohole insulinunabhängig metabolisiert werden und somit eine gute Stoffwechselführung während der Dialyse gewährleisten müßten.

Diesen Überlegungen standen jedoch sehr unterschiedliche Ergebnisse im Verhalten der Blutglucosekonzentration gegenüber.

Dieses unterschiedliche Verhalten gab Veranlassung, den gluconeogenetischen Effekt verschiedener insulinunabhängig metabolisierbarer und osmotisch wirksamer Zuckerzusätze zur Dialyseflüssigkeit tierexperimentell an alloxan-diabetischen, niereninsuffizienten Ratten zu untersuchen.

II. Methodik

An 140 Albinoratten mit einem Gewicht zwischen 200 und 350 g wurde mit Alloxan ein Diabetes und eine Nierenschädigung erzeugt.

A. ALLOXAN

Durch Oxydation von Harnsäure synthetisierte bereits WÖHLER 1838 (74) das Pyrimidinderivat Alloxan, dessen chemische Reaktion auf zwei Grundmechanismen beruht:

1. auf der Reaktion mit Aminogruppen verschiedener aromatischer und aliphatischer Amine, einschließlich der Aminosäuren und Proteine (74),
2. auf der Oxydation von SH zu -S-S-Gruppen (74).

Der biologische Effekt des Alloxans besteht unter anderem in der Zerstörung der Inselzellen des Pankreas und in Nekrosenbildung der Nierentubuli. Die Wirkung ist somit als diabetogen und nephrotoxisch anzusehen (74).

B. VERSUCHSVORBEREITUNGEN

Den 140 Tieren wurde jeweils 60 mg/kg Körpergewicht Alloxan in die Vena femoralis injiziert. An 14 Ratten konnte innerhalb von 6 Tagen nach Alloxangabe kein Diabetes festgestellt werden. Am 3. Tag kam es bei den übrigen zu einer starken Glucose- und Eiweiß-Ausscheidung im Urin (Combur-Test, Böhringer Mannheim). Am 4. und 6. Tag nach Alloxan-Injektion wurden die Dialyseuntersuchungen durchgeführt. Um einen frühzeitigen Tod der Tiere zu verhindern, sind vom 2. Tage nach Alloxangabe täglich 4 Einheiten Depot-Insulin Hoechst pro Tier subcutan verabreicht worden. Trotzdem starben bereits vor Untersuchungsbeginn 38 Ratten, weitere 43 starben vor Ende der sechsten

Dialyse, 45 verblieben zur Auswertung.

Alle Versuchstiere haben vor Untersuchungsbeginn 24 Stunden gehungert. Zur Anästhesie wurde Nembutal (Äthyl-1methyl-butyl-barbitursaures Natrium) in einer Dosierung von 0,1 ml/100 g subcutan injiziert. Nach Eintritt der Narkose wurden die Tiere in Rückenlage auf ein Holzbrett gespannt. Es folgte ein deltaförmiger Hautschnitt und die Präparation der Vena jugularis. Dann wurde ein Katheter für die notwendigen Blutentnahmen eingeführt und fixiert. Durch Spülungen mit verdünntem Liquemin (Liquemin : Ringer = 1 : 15) konnte der Katheter für die Versuchsdauer offen gehalten werden.

C. VERSUCH

Zur intraabdominellen Applikation der Dialyseflüssigkeit wurde mit einer siebartig vorpräparierten Braunüle nach Fellinzision der untere Bauchraum blindpunktiert und die Braunüle möglichst weit in die Bauchhöhle vorgeschoben. An jeder Ratte sind 6 Dialyseperioden durchgeführt worden. Sämtliche Tiere bekamen pro Dialyseperiode 50 ml einer auf 37 Grad Celsius vorgewärmten entsprechenden sterilen Spülflüssigkeit mittels einer Rekordspritze intraperitoneal infundiert. Nach einer intraabdominellen Verweildauer von 20 Minuten wurde durch einfache Heberdrainage das Dialysat über die gleiche Braunüle abgelassen, in kleine Plastikfläschchen abgefüllt und zur weiteren laborchemischen Untersuchung verwendet bzw. bis zum Zeitpunkt der Analyse eingefroren.

D. ZUSAMMENSETZUNG DER SPÜLLÖSUNGEN

Ausgehend von einer üblichen Dialyselösung mit 1,5 % Glucosegehalt und einem Lactatzusatz von 44,5 mval/l sind modifizierte Lösungen verwandt worden, in denen der Glucoseanteil gegen Xylit, Sorbit,

Laevulose und Mannit in gleicher Konzentration ausgetauscht wurde.

Tabelle 1

Na^{+}	:	140,5 mval/l
K^{+}	:	4,0 mval/l
Cl^{-}	:	105,0 mval/l
Mg^{++}	:	1,5 mval/l
Ca^{++}	:	3,5 mval/l
Lactat	:	44,5 mval/l
Glucose	:	1,5 g%

Darüberhinaus wurde für spezielle Fragestellungen zusätzlich an einer Sorbitlösung der Lactatanteil durch Acetat ersetzt.

Sämtliche Lösungen besaßen eine Gesamtosmolarität von 370 - 380 mosmol/l.

In weiteren Versuchen sind Ratten mit zuckerfreien Lösungen dialysiert worden, die 60 mval/l Natrium-Lactat bzw. 60 mval/l Natrium-Acetat enthielten.

E. ANALYTISCHE BESTIMMUNGSMETHODEN

Wir bestimmten die Blutzuckerwerte vor der ersten und dann nach jeder weiteren Dialyse.

Lactat- und Harnstoffkonzentrationen ermittelten wir dagegen vor Beginn des Versuchs und nach der sechsten Dialyse, Serumeiweiß nur am Ende des gesamten Experiments.

Bei den Belastungen mit Acetat bzw. Lactat stellten wir den Blutzucker- und pH-Wert gleich nach der Applikation der Lösungen und dann jeweils nach weiteren 30 Minuten fest, das Serumlactat auch noch bei Versuchsende.

Die jeweiligen Bestimmungen erfolgten auf Grund nachstehender Methoden:

1. Im Serum:

Blutzucker: nach dem Glucose-Oxydase-Verfahren mit dem Böhringer-Farbtest TC-M-III (63, 69).

Lactat : enzymatisch über LDH mit dem Böhringer UV-Test TC-B (60, 62, 86).

Harnstoff : Urease-Methode; Böhringer-Farbtest TC-UR-I (135, 140).

Eiweiß : Biuret-Methode (106, 139).

pH-Wert : potentiometrische Messung mit der Glaselektrode (7).

2. Im Dialysat:

Die Methoden zur Bestimmung des Proteins, Harnstoffs, Lactats und der Glucose entsprachen denen im Serum.

Sorbit/Xylit: Polyol-Test (20).

Kreatinin : Reaktion nach Jaffé mit Pikrinsäure (95).

Pyruvat : Böhringer UV-Test mit 2,2-M Dihydrogenphosphat, NADH und LDH (20).

F. STATISTIK

Alle Ergebnisse sind arithmetische Mittelwerte $\bar{x}$, mit deren Hilfe dann teilweise die Standardabweichung $s_x = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$ und die Signifikanz $s_{\bar{x}}$ nach der "Student"-Verteilung ermittelt wurde (35, 45, 111, 136).

G. HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

Histologische Veränderungen an Rattenorganen nach einmaliger Gabe von 60 mg/kg Körpergewicht Alloxan sind untersucht und miteinander verglichen worden. Aus diesem Grund wurden 26 alloxan-vergiftete Tiere durch Aderlaß aus der Vena jugularis getötet, seziert, die Nieren, Nebennieren und das Pankreas in Horizontalscheiben zerlegt und in 4,5 %igem neutralem Formalin fixiert. Ein Teil der Organe wurde in Paraffin eingebettet, ein anderer Teil zur Herstellung von Gefrierschnitten verwandt. Die 5 µ dicken Paraffinschnitte wurden mit Hämalauneosin, PAS und nach von GIESON, die Gefrierschnitte mit Sudan III gefärbt und lichtmikroskopisch beurteilt.

III. Ergebnisse

Die Dialyseuntersuchungen an alloxan-diabetischen Ratten wurden durchgeführt, um den Einfluß einer zusätzlich durch Alloxan ausgelösten Niereninsuffizienz bei diabetischen Ratten auf den Kohlenhydratstoffwechsel zu überprüfen.

A. BLUTGLUCOSEKONZENTRATION BEI VERWENDUNG VON DIALYSELÖSUNGEN MIT UNTERSCHIEDLICHEN ZUCKERZUSÄTZEN

Blutglucosekonzentration bei alloxan-diabetischen, niereninsuffizienten Ratten wahrend Dialysen mit 1,5% Glucose, Xylit, Sorbit, Laevulose und Mannit, sowie 44,5 mval/l Natriumlactat bzw. Natriumacetat enthaltenden Spullosungen

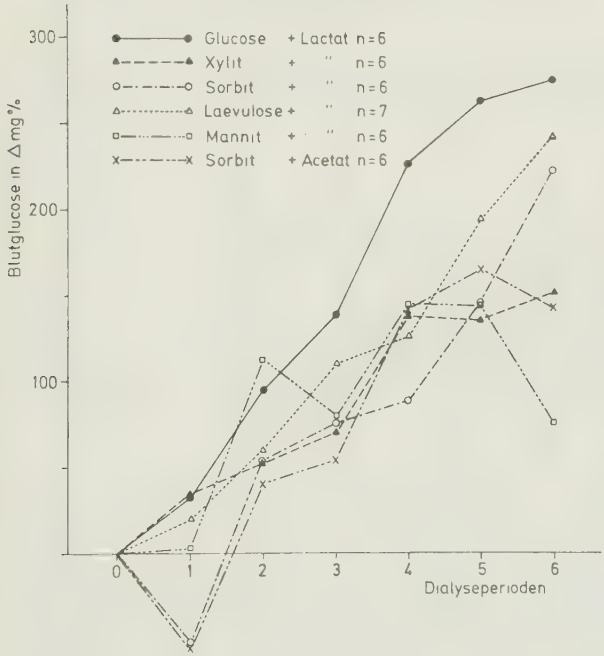


Abb.: 1

	0	s_x	1.	s_x	2.	s_x	3.	s_x	4.	s_x	5.	s_x	6.	s_x	p
G L U C O S E	296,1	204,4	328,0	162,9	389,3	131,4	433,7	115,4	522,7	55,6	558,7	57,9	570,4	77,6	0,005
S O R B I T	439,5	196,7	389,7	154,1	491,3	173,9	515,7	153,8	527,0	157,4	584,0	217,2	667,8	261,6	0,05
S O R B./A C E T.	264,5	156,2	208,8	83,5	302,6	178,6	318,3	68,0	482,8	184,1	428,8	43,7	406,3	155,1	0,10
X Y L I T	231,5	189,1	263,3	198,2	283,8	210,3	301,6	196,1	369,8	162,0	367,5	169,4	383,0	107,6	0,10
M A N N I T	481,3	122,3	484,5	210,1	593,8	111,6	561,3	169,7	626,0	264,2	624,5	251,0	624,5	102,1	0,15

Tab.: 2 Blutzuckerverhalten bei verschiedenen Dialyseflüssigkeiten (mg%)

In Tabelle 2 ist das Blutglucoseverhalten bei Dialysen mit verschiedenen Spüllösungen aufgetragen.

1. 1,5 % Glucose enthaltende Spüllösung

Während 6 Dialyseperioden steigt die Glucosekonzentration von 296 mg% auf einen Endwert von 570 mg% signifikant (p = 0,005) an und läßt somit einen stärkeren Anstieg als bei streptozotocin-diabetischen Ratten erkennen (40). Während bei streptozotocin-diabetischen Tieren der Endwert der Blutglucosekonzentration um 155 mg% höher lag als der Ausgangswert (40), betrug die Differenz bei alloxan-diabetischen Ratten 274 mg%.

2. 1,5 % Sorbit enthaltende Spüllösung

Innerhalb der ersten Dialyseperiode kommt es zu einem initialen Blutzuckerabfall von 439 mg% auf 385 mg%, dem in den weiteren Dialyseperioden ein stetiger Anstieg bis auf 667 mg% folgt (p = 0,05).

3. 1,5 % Xylit enthaltende Spüllösung

Auch xylithaltige Lösungen bewirken über die gesamte Versuchsdauer ein ständiges Ansteigen der Glucosekonzentration im Blut. Bei einem Ausgangswert von 231 mg% beginnend erreicht die Konzentration mit 383 mg% nach der 6. Dialyseperiode ihren Endwert (p = 0,10).

4. 1,5 % Laevulose enthaltende Spüllösung

Ähnlich dem Blutzuckerverhalten unter glucosehaltigen Lösungen konnte unter Laevulosezusatz eine deutliche Erhöhung der Glucosekonzentration gemessen werden. Von einem Blutzuckerwert von 310 mg% ausgehend wurde nach 3-stündiger Dialyse ein Wert von 551 mg% ermittelt (p = 0,05).

5. 1,5 % Mannit enthaltende Spüllösung

Lediglich unter mannithaltigen Spüllösungen war nach einem anfänglichen Anstieg der Glucosekonzentration bis zur 5. Dialyseperiode von 481 mg% auf 625 mg% anschließend ein deutlicher Blutzuckerabfall auf 558 mg% zu messen. Der Endwert lag jedoch dem Ausgangswert gegenüber mit p = 0,15 signifikant höher.

6. 1,5 % Sorbit enthaltende Spüllösung mit Acetatzusatz

Werden in sorbithaltigen Spüllösungen die 44,5 mval/l Lactat gegen Acetat in gleicher Konzentration ausgetauscht, so tritt nach der ersten Dialyseperiode ein Abfall der Glucosekonzentration im Blut von 264 mg% auf 208 mg% ein. Danach kommt es zu einem Blutzuckeranstieg, der nach der 4. Dialyseperiode sein Maximum mit 482 mg% erreicht. Anschließend sinkt die Blutzuckerkonzentration auf 406 mg% ab (p = 0,10).

B. SERUMLACTATKONZENTRATION BEI VERWENDUNG VON DIALYSELÖSUNGEN MIT UNTERSCHIEDLICHEN ZUCKERZUSÄTZEN

An den gleichen Ratten, an denen das Blutzuckerverhalten bei Dialysen mit zuckerhaltigen Lösungen beobachtet wurde, ist die Serumlactatkonzentration zu Beginn der 1. und am Ende der 6. Dialyseperiode bestimmt worden. Bei niereninsuffizienten, alloxan-diabetischen Tieren lagen die Lactatwerte vor Dialysebeginn bereits teilweise höher als bei stoffwechselgesunden und streptozotocin-diabetischen Ratten (34). Nach Beendigung der Untersuchung war ein deutlicher Anstieg des Serumlactats zu messen.

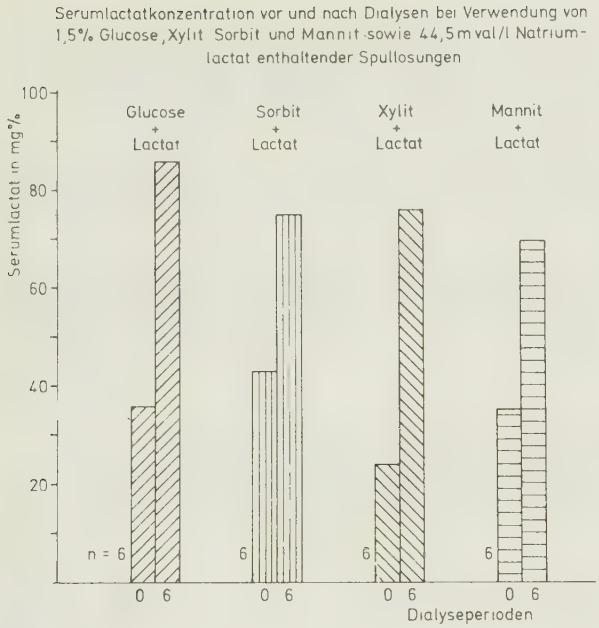


Abb.: 2

	0	s_x	6.	s_x	p
G L U C O S E	35,6	7,8	87,0	46,8	0,01
S O R B I T	43,1	18,1	75,2	34,5	0,02
X Y L I T	23,8	6,3	75,4	22,3	0,0025
M A N N I T	35,3	30,4	69,7	31,0	0,05

Tab.: 3 Verhalten des Lactats im Serum bei verschiedenen Dialyselösungen
0 = Wert vor der 1. Dialyse; 6.= Wert nach der 6. Dialyse

C. BLUTGLUCOSE- UND SERUMLACTATKONZENTRATIONEN SOWIE BLUT-pH BEI DIALYSEN MIT 60 mval/l Na-LACTAT UND 60 mval/l Na-ACETAT ENTHALTENDEN ZUCKERFREIEN SPÜLLÖSUNGEN

An 4 niereninsuffizienten, alloxan-diabetischen Tieren wurde das Blutzuckerverhalten bei Dialysen mit 60 mval/l Na-Lactat enthaltenden Lösungen überprüft. Zum Vergleich wurde mit Acetat enthaltenden Lösungen gleicher Konzentration bei weiteren 4 Ratten dialysiert.

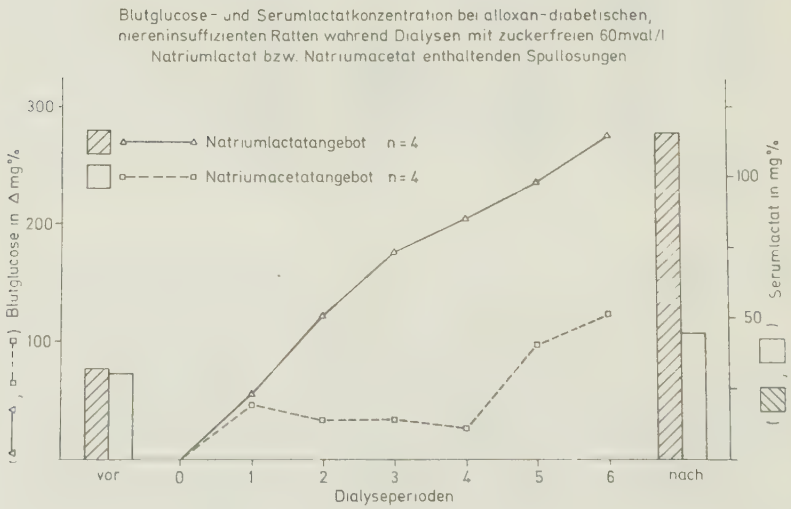


Abb.: 3

Innerhalb 3-stündiger intraperitonealer Verweildauer der Dialyselösung steigt die Glucosekonzentration dem Ausgangswert gegenüber um 275 mg% (p = 0,05) an. Demgegenüber beträgt der Blutzuckeranstieg bei Verwendung von Na-Acetat enthaltenden Lösungen nur 123 mg% (p = 0,15).

Die an den gleichen Tieren ermittelte Serumlactatkonzentration läßt bei Dialysen mit Lactat enthaltenden Lösungen einen Anstieg von 32 mg% auf 115 mg% erkennen. Bei Verwendung Acetat enthaltender Spülflüssigkeit ist bei Versuchsende die Lactatkonzentration (44 mg%) im Serum dem Ausgangswert (30 mg%) gegenüber nur gering verändert.

Die Ergebnisse der gleichzeitig halbstündlich durchgeführten Blut-pH-Messungen während Dialysen mit Lactat und Acetat enthaltenden Lösungen sind in Abb. 4 graphisch dargestellt.

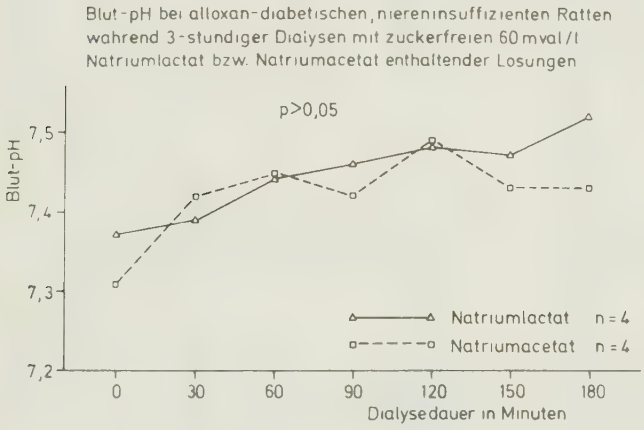


Abb.: 4

	0	s_x	30'	s_x	60'	s_x	90'	s_x	120'	s_x	150'	s_x	180'	s_x	p
A C E T A T	386,1	186,5	433,3	109,2	419,3	139,6	419,3	157,3	412,8	140,2	483,8	99,5	509,8	118,3	o,15
L A C T A T	486,9	240,7	541,8	254,7	608,8	268,2	662,5	278,1	691,5	255,0	724,0	233,2	762,0	243,3	0,05

Tab.: 4 Blutzuckerverhalten bei Lactat- bzw. Acetatbelastung
0 = Wert vor Versuchsbeginn
30'= Wert nch 30 Minuten; 60'= Wert nach 60 Minuten, usw.

	0	s_x	30'	s_x	60'	s_x	90'	s_x	120'	s_x	150'	s_x	180'	s_x	p
A C E T A T	7,34	0,04	7,42	0,03	7,45	0,07	7,42	0,06	7,49	0,04	7,43	0,06	7,43	o,o5	0,01
L A C T A T	7,24	0,06	7,39	0,09	7,44	0,09	7,46	0,10	7,48	0,10	7,47	0,10	7,51	0,02	0,01

Tab.: 5 pH-Verhalten bei Lactat- bzw. Acetatbelastung

D. HARNSTOFFKONZENTRATION IM SERUM BEI VERWENDUNG VON DIALYSELÖSUNGEN MIT UNTERSCHIEDLICHEN ZUCKERZUSÄTZEN

An Ratten wurde vor Versuchsbeginn und am Ende der 6. Dialyseperiode die Harnstoffkonzentration im Serum ermittelt und die Ergebnisse in Abb. 5 zusammengestellt. Während die Ausgangswerte der Harnstoffkonzentration in den einzelnen vier Gruppen sehr unterschiedlich hoch waren (niedrigster Wert 170 mg%, höchster Wert 240 mg%), lagen die Endwerte nach 3-stündigen Dialysen mit 128 - 150 mg% in einem engen Bereich beieinander. Berücksichtigt man die verschieden hohen Ausgangswerte der Harnstoffkonzentration im Serum, dann dürfte das erhöhte Konzentrationsgefälle vom Blut zum Dialysat und nicht die Art des Zuckerzusatzes zu den Spüllösungen für eine unterschiedlich starke Harnstoffelimination verantwortlich sein.

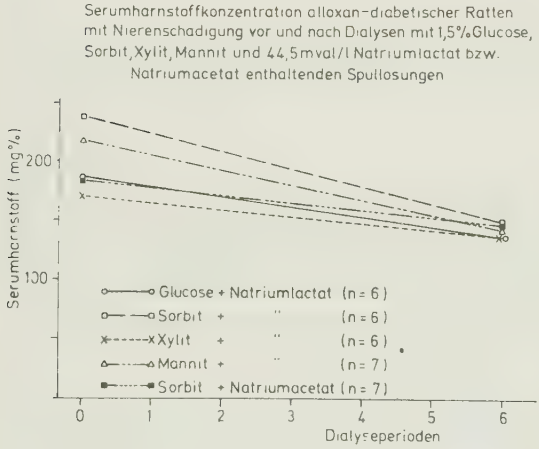


Abb.: 5

	0	s_x	6.	s_x	p
GLUCOSE	184,1	66,0	144,6	61,4	0,15
SORBIT	238,9	64,7	151,0	26,8	0,005
SORBIT/ACETAT	183,1	55,5	148,4	40,6	0,15
XYLIT	169,3	49,7	127,1	37,4	0,10
MANNIT	218,8	27,4	141,9	19,7	0,0025

Tab.: 6 Verhalten des Harnstoffs im Serum bei verschiedenen Dialyseflüssigkeiten

E. EIWEISSKONZENTRATIONEN IM SERUM BEI VERWENDUNG VON DIALYSELÖSUNGEN MIT UNTERSCHIEDLICHEN ZUCKERZUSÄTZEN

Ausgehend von einem Normalwert von 5,5 g%, den wir an 10 gesunden Tieren ermittelten, blieben die Serumproteinkonzentrationen nicht unverändert. Der gesamte Proteinverlust kam jedoch vor den Dialysen durch eine starke Proteinurie auf Grund der Nephrotoxizität des Alloxans zustande, da während des Versuches kaum Eiweiß über das auslaufende Dialysat verlorenging (40).

F. GLUCOSEKONZENTRATION IM AUSLAUFENDEN DIALYSAT BEI DIALYSEN MIT UNTERSCHIEDLICHEN ZUCKERZUSÄTZEN

In Tabelle 7 sind die Glucosekonzentrationen im auslaufenden Dialysat der einzelnen Dialyseperioden bei Anwendung unterschiedlicher Zuckerzusätze zu den Spüllösungen zusammengestellt.

Substrat der Spüllösung	1.	2.	3.	4.	5.	6.
1,5 % Glucose + 44,5 mval/l Lactat	623	705	599	712	575	732
1,5 % Sorbit + 44,5 mval/l Lactat	35,8	47,1	47,6	52,0	55,9	49,1
1,5 % Sorbit + 44,5 mval/l Acetat	49,4	69,2	69,5	82,4	71,0	61,9
1,5 % Xylit + 44,5 mval/l Lactat	44,9	53,4	51,8	56,8	45,6	46,6
1,5 % Mannit + 44,5 mval/l Lactat	43,2	44,9	47,7	44,1	48,3	38,6

Tab.: 7 Glucosekonzentration im Dialysat in mg von 6 Dialyseperioden bei Spüllösungen mit unterschiedlichen Zuckerzusätzen

Bei Dialysen mit 1,5 % Glucose enthaltenden Lösungen ist aus der ermittelten Glucosekonzentration im Dialysat die von den Tieren aufgenommene Glucosemenge pro Dialyseperiode zu errechnen. In Sorbit, Xylit und Mannit enthaltenden Dialysaten wurde hingegen die herausdialysierte Glucosemenge erfaßt.

G. LACTATKONZENTRATION IM AUSLAUFENDEN DIALYSAT BEI DIALYSEN MIT UNTERSCHIEDLICHEN ZUCKERZUSÄTZEN

Durch die Bestimmung der Lactatkonzentration im auslaufenden Dialysat wird die Lactataufnahme der Tiere über den Lactatschwund im Dialysat während der einzelnen Dialyseperioden erfaßt. Ausgehend von einer Lactatkonzentration in den Spüllösungen von 396 mg% vor Dialysebeginn ist bei allen verwandten Dialyselösungen pro Dialyseperiode eine gleichmäßige Abnahme der Lactatkonzentration von etwa 60 - 100 mg% zu erkennen. Somit würden von den Tieren zwischen 30 und 50 mg Lactat pro Dialyseperiode aufgenommen.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.
G L U C O S E	342,8	323,3	255,3	336,6	263,8	302,8
S O R B I T	310,7	313,5	313,5	318,0	320,3	299,3
M A N N I T	283,3	288,8	295,5	306,8	301,8	289,8

Tab.: 8 Lactat im Dialysat bei verschiedenen Dialyseflüssigkeiten (mg%).

H. HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Histopathologisch untersucht wurden die Nieren und Nebennieren von 26 mit Alloxan behandelten Ratten, deren terminale Blutzuckerwerte zwischen 385 mg% und 670 mg% lagen.

1. Nebenniere

Die Kapillaren der gesamten Nebenniere sind maximal blutgefüllt.

In der Nebennieren-Rinde findet sich eine Abnahme der sudanophilen Substanzen. Dieser Lipoidschwund geht sowohl in der zona glomerulosa wie in der zona fasciculata mit einer vakuoligen Auftreibung der Zellen einher.

Das Mark reagiert mit der Bildung von großen Vakuolen in den Phäochromozyten, deren Kerne manchmal vergrößert und blasig aufgetrieben sind.

All diese morphologischen Veränderungen sind Zeichen einer akuten Nebennierenbeanspruchung.

2. Nieren

Die durch Alloxan bevorzugt am aufsteigenden dicken Teil der Henleschen Schleife verursachten Veränderungen zeigen das Bild einer dystrophischen Kalknephrose. Alloxan scheint dabei direkt cyto- und karyotoxisch, nicht dagegen als Kapillargift zu wirken.

Neben der alloxanbedingten Reaktion fanden sich in den gestreckten Teilen der Hauptstücke und in den Henleschen Schleifen als Manifestation des Diabetes Glycogenablagerungen, also Armanni - Ebstein - Zellen.

IV. Diskussion

Zwei grundlegende Vorgänge stehen bei der Peritonealdialyse im Vordergrund. Zum einen treten Substanzen aus dem Kreislauf in das Dialysat über, zum anderen gelangen Stoffe aus dem Dialysat in den Organismus. Konzentrationsänderungen im Blut oder im Dialysat verlaufen - am Peritoneum findet ja kein aktiver Transport statt - nach dem Fickschen Diffusionsgesetz, d. h. kleinere Moleküle diffundieren leichter als größere. Auf diesen Diffusionsvorgängen beruht der Mechanismus der Peritonealdialyse. So diffundiert bei urämischen Patienten z. B. Harnstoff dem Konzentrationsgefälle entsprechend aus dem Blut in das Dialysat und wird auf diese Weise dem Körper entzogen (72).

Der Aufbau der Spüllösungen bewirkt aber auch die Diffusion höher konzentrierter Stoffe vom Dialysat in den Kreislauf. Die heute angewandten Spüllösungen enthalten außer blutisotonen Elektromengen Lactat und Glucose in hoher Konzentration. Intraperitoneal appliziert, gelangen große Mengen dieser beiden Substanzen in den Organismus und können bei gestörter Glucosetoleranz letale Komplikationen verursachen.

Unbefriedigende Erfahrungen in der Stoffwechselführung diabetischer, niereninsuffizienter Patienten bei Peritonealdialysen mit handelsüblichen Dialyselösungen gaben Anlaß, das Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels bei Verwendung verschiedenartiger Spüllösungen tierexperimentell zu untersuchen, da derartige Ergebnisse in der Literatur bisher nicht mitgeteilt wurden. Auch bei Diabetikern findet man nur in Einzelfällen Berichte über das Blutzuckerverhalten bei Dialysen mit Glucose, Fruktose oder Mannit enthaltenden Spülflüssigkeiten. Auffallend sind jedoch die stark differierenden Ansichten der Autoren hinsichtlich der Befundinterpretation (2, 68, 72, 82, 83).

STAUDT (125) konnte bei Dialysen an stoffwechselgesunden Ratten zeigen, daß bei Verwendung von Glucose, Xylit, Sorbit, Fruktose und Mannit enthaltenden Dialyselösungen mit Lactatzusatz die Glucose- und Lactatkonzentration im Blut während einer Dialysedauer von 3 Stunden signifikant ansteigt (unabhängig davon, welcher Zucker als osmotisch wirksame Substanz der Spülflüssigkeit zugesetzt wurde).

Auch "imitierte Dialysen" mit 50 ml Luft unter sonst gleichbleibenden Bedingungen führten zu einem Anstieg der Glucose- und Lactatwerte im Blut. - Erklären läßt sich dieses Phänomen, da Narkose, Operation sowie die Dialyse selbst für die Versuchstiere eine Stress-Situation darstellen, die zu einer vermehrten Glucocorticoid- und Katecholaminausschüttung der Nebennieren führt. Folge ist ein sogenannter "Fesselungsdiabetes" (129).

Nur bei Dialysen mit 50 ml zuckerfreier 0,9 %iger Natriumchloridlösung erscheinen die Glucose- und Lactatkonzentrationen im Blut kaum verändert. Hier liegt kein Widerspruch vor, da dem Organismus tatsächlich ständig Glucose und Lactat über das Dialysat entzogen wird, so daß die stressinduzierte Beeinflussung der Blutzucker- und Lactatkonzentrationen nicht in Erscheinung tritt (125).

Der katecholamininduzierte hepatische Blutglucoseanstieg wird in keinem Fall von einer entsprechenden Insulinsekretion begleitet, da die Katecholamine die Insulinsekretion hemmen und die periphere Glucoseverwertung stören. Deshalb kommt es bei stoffwechselgesunden Tieren nach intraperitonealer Zufuhr von zuckerhaltigen Dialyselösungen über einen stressbedingten Blutzuckeranstieg hinaus zu einer weiteren Erhöhung der Blutglucosekonzentration (125).

Versuche an adrenalektomierten Ratten bestätigten den Einfluß der Nebennierenhormone auf den Kohlenhydratstoffwechsel unter Stress-Situation:
Jeder Peritonealdialysen mit Glucose, Xylit, Sorbit, Fruktose

und Lactat enthaltenden Spülflüssigkeiten, noch "imitierte Dialyse" bzw. Dialysen mit zucker- und lactatfreien 0,9 %igen Natrium-Chloridlösungen zogen eine bedeutende Beeinflussung der Blutzuckerwerte nach sich (64, 125).

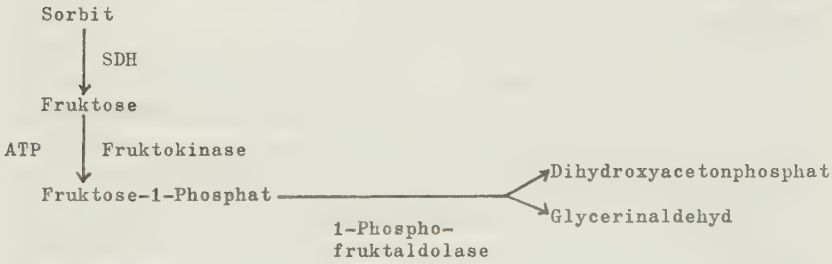
Hingegen stieg die Seruminsulinkonzentration bei Dialyseversuchen mit zuckerhaltigen Spüllösungen deutlich an. Dieses Verhalten war unabhängig davon, ob als Zuckerersatz Glucose, Xylit, Sorbit oder Laevulose verwandt wurde (125).

Da nach 24-stündigem Hungern unserer Versuchstiere der Glycogengehalt der Leber auf weniger als 0,2 % absinkt - die Leber also praktisch glycogenfrei ist - , befindet sich der Organismus im Zustand eines sogenannten "Hungerdiabetes". Daher muß der gesamte Glucoseverbrauch der Tiere, wie bei diabetischer Stoffwechsellage, durch Glucoseneubildung gedeckt werden. Die Gluconeogenese erfolgt im Hungerzustand insbesondere aus Aminosäuren, Glycerin und Lactat (46). Lactat wird ständig zu einem größeren Anteil von Körpergewebe aus Glucose gebildet und in der Leber zu Glucose resynthetisiert. Unter Hungerbedingungen dürfte Lactat etwa 30 - 50 % der Vorstufen für die Gluconeogenese in der Leber ausmachen (13). Die Glucoseneubildung aus Lactat und Aminosäuren verläuft dabei über Oxalacetat, wobei entweder Pyruvat über eine Carboxylierung in Oxalacetat übergeführt wird oder die Aminosäuren direkt über Oxalacetat abgebaut werden.

Ausgehend von der Zusammensetzung der verwandten Dialyseflüssigkeiten bei stoffwechselgesunden Ratten wurden bei alloxan-diabetischen Tieren bei gleichbleibender Elektrolytkonzentration der Spüllösungen als osmotisch wirksame Zuckerzusätze entweder Glucose, Fruktose, Sorbit, Xylit, Laevulose oder Mannit zugesetzt. Darüber hinaus enthielten alle Lösungen zusätzlich 44,5 mval/l Lactat (mit Ausnahme der Sorbit/Acetatlösung).

Sorbit und Xylit stellen ebenso wie Lactat sehr gute Vorstufen für die Gluconeogenese dar.

Sorbit wird durch eine Sorbitdehydrogenase zu Fruktose oxydiert und in Glucose umgewandelt (12, 59, 67, 128, 143). Hierbei ist entscheidend, daß Fruktose durch Fruktokinase in Fruktose-1-Phosphat übergeführt, Fruktose-1-Phosphat wiederum durch die Fruktose-1-Phosphat-Aldolase zu Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd aufgespalten wird. Dihydroxyacetonphosphat stellt eine Zwischenstufe des Embden-Meyerhof-Abbaues dar und wird über Fruktose-1, 6-Diphosphat und Fruktose-6-Phosphat in Glucose umgewandelt (12).



Der weitere Glycerinaldehydabbau ist noch nicht vollständig bekannt. Möglicherweise wird er durch eine Triosekinase direkt zu Glycerinaldehydphosphat phosphoryliert und damit ein Zwischenglied des Embden-Meyerhof-Zyklus (79).

Xylit wird über Xylitdehydrogenase zu d-Xylulose reduziert. Diese wiederum kann durch eine spezifische Kinase zu Xylulose-5-Phosphat phosphoryliert werden. Xylulose-5-Phosphat stellt ein Zwischenglied des Dickens-Horreker-Zyklus dar und kann von hier aus über Fruktose-6-Phosphat und Glycerinaldehydphosphat gleichfalls im Embden-Meyerhof-Weg zu Glucose umgesetzt werden (8, 26, 61, 67, 79, 82, 87).

Der Stoffwechselweg von Lactat zu Glucose wurde bereits beschrieben. Somit können Xylit und Lactat theoretisch zu 100 % in Glucose umgewandelt werden. Von Sorbit hingegen ist nur als gesichert anzusehen, daß ein Teil, nämlich das Dihydroxyacetonphosphat über den Embden-Meyerhof-Weg zu Glucose umgebaut werden kann, während der

zweite Anteil, das Glycerinaldehyd, nicht sicher in die Gluconeogenese eingeht (12).

Mannit hingegen wird in die Gluconeogenese nicht mit einbezogen (113). Es wird im Organismus kaum metabolisiert und daher zu über 90 % über die Nieren ausgeschieden, so daß bei exogener Zufuhr eine Beeinflussung der Glucosekonzentration im Blut nicht zu erwarten ist (13). Theoretisch könnte Mannit über Mannose zu Mannose-6-Phosphat umgewandelt werden. Ein hierfür notwendiges dehydrierendes Enzym (Mannitdehydrogenase) ist aber nicht vorhanden.

Alloxandiabetische und damit auch niereninsuffiziente Tiere unterscheiden sich primär von stoffwechselgesunden Tieren (125) darin, daß sie auf Glucosezufuhr wegen der B-Zellschädigung nicht mehr mit einer ausreichenden Insulinsekretion antworten können. Hierbei ist es unwesentlich, ob Glucose direkt zugeführt wird, oder ob über Glucosevorstufen eine vermehrte Glucoseneubildung in den körpereigenen Organen erfolgt.

Im Gegensatz dazu wird bei stoffwechselgesunden Tieren während eines Dialyseversuches durch stressbedingte Katecholamineinwirkung eine Hemmung der Insulinsekretion bewirkt und die periphere Glucoseutilisation gestört, so daß durch zusätzlich gesteigerte hepatische Gluconeogenese somit eine diabetische Stoffwechsellage ausgelöst wird.

Aus diesem Grund sind Unterschiede im Blutzuckerverhalten zwischen stoffwechselgesunden und diabetischen Ratten nicht so grundlegender Natur. In beiden Fällen kommt es auf Zufuhr von Glucose, Sorbit und Xylit zu einem Anstieg der Blutglucosekonzentration. Auch eine zusätzliche Niereninsuffizienz wie in unserem Fall bringt keine anderen Ergebnisse.

Der initiale Blutzuckerabfall bei Spüllösungen, die Sorbit enthielten, findet in der Oxydation des Sorbit zu Fruktose seine Erklärung: auch

nach der Applikation von Fruktose wird von verschiedenen Autoren ein kurzzeitiger, initialer Blutzuckerabfall beschrieben (32, 102, 130).

Dies kann vermutlich auf einen Mitnahmeeffekt von Glucose durch Fruktose zurückgeführt werden (31). Experimentelle Befunde erhärten diese Theorie: am isolierten Rattendiaphragma verursacht Fruktose in Gegenwart von Insulin eine signifikante Steigerung des Verschwindens von Glucose aus der Nährlösung (31).

Zu erklären ist dieser "Glucosesturz" durch eine eventuelle Inhibition der Glucoseausschüttung aus der Leber (48): Fruktose-1-Phosphat hemmt in hohen Mengen die Glucose-6-Phosphatase.

Normalerweise ist die homöostatische Blutzuckerregulation der Leber von der Größe des Glucoseangebotes abhängig (20). Je größer das Glucoseangebot an die Leber ist, um so mehr wird die Glucoseaufnahme gegenüber der Glucoseabgabe gesteigert, bis bei genügend hohem Blutzuckerspiegel eine Netto-Glucoseaufnahme feststellbar wird. Dieser Mechanismus konnte von vielen Autoren sowohl in vivo (65) als auch in vitro bestätigt werden (51).

Unter Bedingungen eines experimentellen oder auch klinischen Diabetes ist dieser Vorgang jedoch gestört. Für die Größe der Glucoseaufnahme bzw. -abgabe der Leber ist das Verhältnis der Aktivitäten von Glucokinase und Glucose-6-Phosphatase, die als Katalysatoren für die Glucosephosphorylierung und -dephosphorylierung verantwortlich sind, entscheidend. Die Aktivität der Glucokinase ist an der diabetischen Leber stark herabgesetzt (34, 112), während die der Glucose-6-Phosphatase zunimmt (4, 5, 6, 36). Somit ist beim Diabetes die Glucoseneubildung gesteigert und als Folge die Glucoseabgabe der Leber verstärkt (107, 109), während trotz hoher Glucosekonzentration im Blut eine Zunahme der Glucoseaufnahme nicht erfolgt (88, 89). Die verstärkte Glucoseabgabe der diabetischen Leber basiert somit nicht nur auf einer erhöhten Nettoabgabe durch verminderte Glucose-

aufnahme, sondern wird durch eine echte Steigerung der Glucoseneubildung ausgelöst. Es läßt sich hierbei nicht nur eine vermehrte Glucosesynthese aus Pyruvat, Lactat und alpha-Ketoglutarat (123, 127), sondern auch aus Aminosäuren nachweisen (96).

Wenn auch bei Insulinmangelzuständen den Nebennieren-Steroiden die Rolle von Induktoren für eine verstärkte de-novo-Synthese der gluconeogenetischen Enzyme zugeschrieben wird (134), wirken die Glucocorticoide im allgemeinen erst nach einer Latenzphase von 4 - 12 Stunden. Unter experimentellen Stressbedingungen dürfte somit der Effekt besonders der Katecholamine die diabetische Stoffwechselsituation noch verschlechtern.

Die Summation einer zusätzlich hierdurch gesteigerten Glucoseneubildung bei gestörter Glucoseutilisation und Blockierung der bereits herabgesetzten Insulinsekretion läßt einen weiteren Blutzuckeranstieg über die bereits erhöhten Ausgangswerte der Blutglucosekonzentration diabetischer Ratten unter Dialysen mit Glucose, Xylit oder Sorbit enthaltenden Spüllösungen erklären. Bei intraperitonealem Angebot von Mannit und Lactat enthaltender Lösungen läßt sich an alloxandiabetischen, niereninsuffizienten Tieren gegenüber Versuchen mit anderen zuckerhaltigen Lösungen ein deutlich geringerer Anstieg der Blutglucose beobachten. Dieses Ergebnis bestätigt die Versuche von STAUDT (125) an stoffwechselgesunden Ratten, während EIDEN (40) bei streptozotocindiabetischen Tieren eher einen Abfall der Glucosekonzentration im Blut beschreibt. Er macht dafür, dem größeren Konzentrationsgefälle entsprechend, die Glucoseabgabe aus dem Blut an das Dialysat verantwortlich. Deshalb erfolgt hier keine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechselsituation, da eine Gluconeogenese aus Lactat im Blutzuckerverlauf nicht zum Ausdruck kommt.

Die geringen Blutzuckererhöhungen, die wir bei Dialysen mit Mannitlösungen fanden, wurden zum größten Teil durch die Gluconeogenese des Lactats und der beim Stress ausgeschütteten Katecholamine hervor-

gerufen. Außerdem begünstigt bei alloxandiabetischen Tieren eine Zunahme der Enzymaktivität der Glucose-6-Phosphatase, GPT und GOT an sich schon eine gewisse Gluconeogenese (36).

In welchem Ausmaß exogen zugeführtes Lactat eine Steigerung der Glucoseneubildung in einer Stress-Situation bewirkt, zeigen Versuche an alloxandiabetischen Ratten, bei denen Peritonealdialysen mit zuckerfreien, 60 mval/l Na-Lactat enthaltenden Lösungen durchgeführt wurden. Innerhalb einer dreistündigen Versuchsdauer (6 Dialyseperioden) kam es zu einem steilen Blutzuckeranstieg um etwa 300 mg%.

Dialysen mit zuckerfreien Acetatlösungen derselben Konzentration führten dagegen nur zu einer stressinduzierten Erhöhung um 120 mg%. Dieses Ergebnis erlaubt folgenden Schluß:
Ersetzt man in Mannitlösungen den Lactatanteil durch Acetat in gleicher Konzentration, treten während der gesamten Versuchsdauer keine großen Schwankungen der Glucosekonzentration im Blut auf, da der zu erwartende stressbedingte Blutzuckeranstieg durch Glucoseverlust an das Dialysat ausgeglichen wird.

Im Gegensatz zu Streptozotocin, das nur eine isolierte B-Zellschädigung des Pankreas verursacht, entfaltet Alloxan außer am Pankreas seine Hauptwirkung zusätzlich noch an der Niere. Dort führt es zum Bild einer Kalknephrose mit bevorzugter Schädigung der Epithelzellen der aufsteigenden Schenkel an den Heuleschen Schleifen (10).

Alloxan löst also außer einem Diabetes auch noch eine Niereninsuffizienz aus. Die Serumharnstoffwerte der dialysierten Ratten bewegten sich zwischen 169 mg% und 238 mg% und sprechen damit eindeutig für das Vorliegen einer Niereninsuffizienz.

Die Rolle des Harnstoffs im Organismus ist noch umstritten: einige Autoren halten das wesentlichste Produkt des Eiweißstoffwechsels (121, 141) für atoxisch (25, 53, 68), andere wiesen dagegen seine

schädigende Wirkung bei hohen Konzentrationen nach (18, 50, 90, 105). Allerdings ziehen z. B. experimentelle Harnstoffinfusionen keine urämische Symptomatik nach sich (141).

Fest steht dagegen nur, daß der Harnstoff für das Zustandekommen des urämischen Krankheitsbildes sicherlich nicht allein verantwortlich, jedoch daran beteiligt ist (141).

Zwischen der Ellimination des Harnstoffes aus dem Organismus der Versuchstiere und der Zusammensetzung unserer Spüllösungen läßt sich keine Beziehung herstellen. Nach 6 Dialysen fanden wir bei unseren Kontingenten Harnstoffkonzentrationen zwischen 117 mg% und 151 mg%. Entsprechend dem größeren Konzentrationsgradienten diffundierte dabei pro Dialyse bei der Sorbit- bzw. Mannitlösung am meisten Harnstoff in das Dialysat. Ausschlaggebend für die höhere Effizienz war jedoch nicht der osmotisch wirksame Zucker in den Spülflüssigkeiten, sondern nur die Höhe der Harnstoffkonzentration zu Beginn des Versuchs.

Unsere Untersuchungen zeigten, daß Peritonealdialysen mit Glucose, Sorbit und Xylit enthaltenden Spüllösungen bei alloxandiabetischen, niereninsuffizienten Ratten durch Anstieg der Glucosekonzentration im Blut eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage bewirken.

Weiter untersuchten wir die - im Gegensatz zu Na-Acetat - ausgeprägte gluconeogenetische Wirkung des Na-Lactats.

Spülflüssigkeiten, die Mannit als osmotisch wirksame Substanz enthielten, verursachten dagegen nur verhältnismäßig geringe Zunahme der Blutglucosekonzentration.

Ob Dialysen mit Mannitlosungen und 44,5 mval/l Acetat anstatt des Lactats eine Verbesserung der Behandlung urämischer Diabetiker mittels Peritonealdialyse ermöglichen, mußten weitere Untersuchungen am Menschen aufzeigen.

V. Zusammenfassung

An 88 alloxandiabetischen, niereninsuffizienten Albinoratten wurden das Verhalten des Blutzuckers, des Serumlactats und -harnstoffs und anderer Stoffwechselparameter während Peritonealdialysen mit 1,5 % Glucose, Sorbit, Xylit, Laevulose und Mannit sowie 44,5 mval/l Lactat enthaltenden Spüllösungen untersucht. Es wurde dabei geprüft, ob Xylit, Sorbit und Mannit im Vergleich zu Glucose als osmotisch wirksame Zuckerbestandteile der Dialyseflüssigkeiten einen negativen Einfluß auf die Blutglucosekonzentrationen bei diabetischer Stoffwechsellage ausüben.

Bei alloxandiabetischen, niereninsuffizienten Ratten ergab sich während der intraperitonealen Applikation von 1,5 % Glucose, Sorbit oder Xylit enthaltenden Dialyseflüssigkeiten ein signifikanter Anstieg der Blutglucosekonzentration. Dies wird durch die mangelnde Insulinsekretion der durch das Alloxan stark geschädigten B-Zellen des Pankreas, die stressinduzierte Katecholaminausschüttung und die Gluconeogenese des Lactats erklärt.

Die blutzuckersteigernde Wirkung des Lactats konnte durch die intraperitoneale Gabe einer 60 mval/l Na-Lactat enthaltenden Lösung nachgewiesen werden. Nur Dialysen mit einer Spüllösung aus 1,5 % Mannit und 44,5 mval/l Lactat brachten einen wesentlich geringeren Blutzuckeranstieg. Lediglich bei Peritonealdialysen mit Mannitlösungen wurde tierexperimentell an diabetischen, niereninsuffizienten Ratten eine Stoffwechselverschlechterung verhindert.

Hieraus schlossen wir, daß der Ersatz des Lactatbestandteils durch Acetat in der gleichen Konzentration in einer 1,5 % Mannit enthaltenden Spüllösung keine Erhöhung der Blutglucosekonzentration nach sich zieht.

Außerdem zeigte sich, daß der Harnstoff bei diabetischen, nierenin-suffizienten Ratten unabhängig vom Zuckerzusatz in der Spülflüssigkeit aus dem Organismus in das Dialysat diffundiert.

VI. Literaturverzeichnis

1. ABBOTT, W. E. and P. SHEA
   Treatment of temporary insufficiency (uremia) by peritoneal lavage
   Americ. J. med. Sci. 211, 312 (1946)

2. ABERLE, B. und P. P. FIGDOR
   Erfahrungen mit der Peritonealdialyse
   Wiener Med. Wschr. 117, 438 (1967)

3. ALLEN, A. C., K. E. SUSSMANN and J. H. HOLMES
   Changes in glucose and insulin metabolism induced by dialysis in patients with chronic uremia
   Metabolism 16, 733 (1967)

4. ASHMORE, J., A. B. HASTINGS, F. B. NESBETT and A. E. RENOLD
   Studies in Carbohydrate Metabolism in Rat-Liver Slices VI. Hormonal Factors Influencing Glucose--6-Phosphatase
   J. of Biol. Chem. 218, 77 (1956)

5. ASHMORE, J., G. F. CAHILL, A. EARLE and S. ZOTTU
   Studies on the Disposition of Blood Glucose
   Diabetes 7, 1 (1958)

6. ASHMORE, J., S. R. WAGLE and T. UETE
   Studies on Gluconeogenesis
   Advanc. Enzyme Regulation 2, 101 (1964)

7. ASTRUP, P., O. SIGGAARD-ANDERSEN
   Adv. Clin. Chem. 6, 1 (1963)

8. AXELROD, B.
Other Pathways of Carbohydrate Metabolism
In: D. M. GREENBERG, Metabolic Pathways
Academic Press
New York and London 1967

9. AXELROD, B.
Glycolysis. In: D. M. GREENBERG, Metabolic Pathways
Academic Press
New York and London 1967

10. BABARYKA, J.
Histomorphologische Veränderungen an Rattennieren
nach einmaliger Gabe von Alloxan und Streptozotocin
(1970)

11. BADDILEY, J., J. G. BUCHANAN, B. CARSS, A. P. MATHIAS and A. R. SANDERSON
Biochem. J. 64, 599 (1956)

12. BÄSSLER, K. H., D. HEESEN
Die Bildung von Leber- und Muskelglycogen aus Xylit, Sorbit und Glucose bei gesunden und alloxandiabetischen Ratten
Klin. Wschr. 41, 595 (1963)

13. BASSLER, K. H., W. V. REINOLD
Lactatbildung aus Zuckern und Zuckeralkoholen in Erythrocyten
Klin. Wschr. 43, 169 (1965)

14. BAIRD, G. D., K. G. HIBBITT and G. D. HUNTER
Biochemical Aspects of Bovine Ketosis
Biochem. J. 683, 107 (1968)

15. BARNY, K. G. und Mitarbeiter
Peritoneal dialysis: current applications and recent developments
Proc. 3rd int. Congr. Nephrol.
Washington 3, 288 (1967)

16. BAUER, W. Fr.
Medizinische Grundlagenforschung, Bd. III
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1960

17. BAUM, P. und K. PABST
Rezirkulationsperitonealdialyse
Dtsch. Med. Wschr. 91, 706 (1966)

18. BECHER, E.
Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie
G. Fischer, Jena 1945

19. BERGMANN, V., W. FREY und H. SCHWIEGK
Handbuch der Inneren Medizin. Stoffwechselkrankheiten
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

20. BERGMEYER, H. U.
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1962

21. BERLYNE, G. M. und Mitarbeiter
Protein loss in peritoneal dialysis
Lancet I, 738 (1964)

22. BERMAN, L. B. and P. VOGELSANG
Removal rates for barbiturates using two types of peritoneal dialysis
N. England J. Med. 270, 77 (1964)

23. BOEN, S. T.
Peritoneal dialysis in clinical medicine
Thomas, Springfield (Ill.) 1964

24. BRAUN, L.
Das akute Nierenversagen
Enke Verlag, Stuttgart 1968

25. BRUN, C.
Acute anuria
E. Munksgaard, Kopenhagen 1954

26. BURNS, J. J.
Ascorbid acid
In: D. M. GREENBERG, Metabolic Pathways
Academic Press, New York and London 1967

27. BURNS, M. O., L. W. HENDERSON, E. B. HAGER and J. P. MERRILL
Peritoneal dialysis: clinical experience
N. Engl. J. Med. 267, 1060 (1962)

28. CARMODY, o'DWYER and WALSH
A comparison of peritoneal and haemo-dialysis
Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass. 1, 191 (1964)

29. CHERLETTY, J. M. and N. H. EUGBRING
Azotemia and glucose intolerance
Am. intern. Med. 66, 1097 (1967)

30. COHEN, H.
A clinical evaluation of peritoneal dialysis
Canad. Med. Ass. J. 88, 932 (1963)

31. CORKILL, A. B., NELSON, J. F.
Austral. J. Exper. Biol. 25, 347 (1947)

32. DARRAGH, J. H., R. A. WOMERSLEY, W. H. MERONEY
J. clin. Invest. 32, 1214 (1953)

33. de DUVE, C., H. G. HERS
Carbohydrate Metabolism
Annual Review of Biochem. 26, 149 (1957)

34. DIPIETRO, D. L. and S. WEINHOUSE
Hepatic Glucokinase in the Fed, Fasted, and Alloxan-Diabetic Rat
J. Biol. Chem. 235, 2542 (1960)

35. DOCUMENTA GEIGY
Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage 1968

36. DOLKART, R. E., E. E. TOROK and P. H. WRIGHT
Hepatic Enzyme Activities in Rats Made Diabetic with Alloxan and with Guinea-Pig Anti-insulin serum
Diabetes 13, 78 (1964)

37. DÜRR, F.
Rehabilitation chronisch Nierenkranker
Naturwissenschaft und Medizin 24, 51 (1968)

38. DÜRR, F.
Die Behandlung von Nierenerkrankungen in Klinik und Praxis. In: 20. Deut. Therapiewoche in Karlsruhe vom 31. Aug. bis 7. Sept. 1968
Med. Klinik 41, 1640 (1968)

39. DÜRR, F.
Klinische Anwendung der Peritonealdialyse
Dtsch. Med. Wschr. 20, 1078 (1969)

40. EIDEN, K.
Verhalten der Glucosekonzentration im Blut bei streptozotocindiabetischen Ratten
Dissertation 1971

41. EIGLER, J. G. C.
Internist 6, 191 (1965)

42. FELBER, J. P., A. E. RENOLD und G. R. ZALND
Mod. Probl. Paediatr. 4, 67 (1959)

43. FERNANDEZ, J. C., A. SCHOLZ, I. BENNHOLD and M. KESSEL
Experiences with peritoneal-extracorporeal recirculation dialysis
Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass. 3, 270 (1966)

44. FRANK, H. A., A. M. SELIGMAN and J. FINE
Treatment of uremia after acute renal failure by peritoneal irrigation
J. Amer. med. Ass. 130, 703 (1946)

45. FREUDENBERG, K.
Grundriß der medizinischen Statistik
Schattauer Verlag, Stuttgart 1962

46. FRIEDMANN, N., J. H. EXTON, C. R. PARK
Interaction of Adrenal Steroids and Glucagon on Gluconeogenesis in Perfused Rat Liver
Biochem. and Biophys. Research Communications 29, 1 (1967)

47. FRITZ, K. V.
Hämodialyse
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966

48. FROESCH, E. R., A. PRADER, H. P. WOLF und A. LABHART
Die hereditäre Fruktoseintoleranz
Helvet. paediatr. octa 14, 99 (1959)

49. GANTER, G.
Münch. Med. Wschr. 70, 1478 (1923)

50. GIORDANO, C., J. BLOOM and J. P. MERRILL
Effects of urea on physiologic systems
J. Lab. clin. Med. 59, 396 (1962)

51. GORDON, E. E.
Glucose Consumption by the Perfused, Isolated Rat Liver
Can. J. Biochem. Physiol. 41, 1611 (1963)

52. GROLLMANN, A., L. B. TURNER and J. A. Mc LEAN
Intermittent peritoneal lavage in nephrectomized dogs and its application to the human being
Arch. intern. Med. 87, 379 (1951)

53. GROLLMANN, E. F. and A. GROLLMANN
Toxicity of Urea and its Role in the Pathogenesis of Uremia
J. clin. Invest. 38, 749 (1959)

54. GROLLMANN, A.
Acute, renal failure
Thomas, Springfield (Ill.) 1964

55. HAMPERS, C. L., J. S. SOLLENER, P. B. DOAK and J. P. MERRILL
Effect of chronic renal failure and haemodialysis on carbohydrate metabolism
J. clin. Invest. 45, 1719 (1966)

56. HEINTZ, R.
Nierenfibel
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968

57. HELMREICH, E., St. GOLDSCHMIDT, W. LAMPRECHT und F. RITZL
Zschr. physiol. Chem. 292, 184 (1953)

58. HENDERSON, L. W.
Peritoneal ultrafiltration dialysis enhanced urea transfer using hypertonic peritoneal dialysis fluid
J. Clin. Invest 45, 950 - 955 (1966)

59. HERS, H. G.
Le metabolism du fructose
Bruxelles, Editions Arscia 1957

60. HOHORST, H. J.
Enzymatische Bestimmung von Milchsäure
Biochem. Z. 328, 509 (1957)

61. HORECKER, B. L.
Pentosephosphate und Heptulosephosphat im Kohlenhydratstoffwechsel. In: Neuere Ergebnisse aus Chemie und Stoffwechsel
Springer Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1958

62. HORN, . D. und F. H. BRUNS
Quantitative Bestimmung von Milchsäure mit LDH
Biochem. Biophysiol. Acta 21, 378 (1956)

63. HUGGLT, A. and D. A. NIXON
Enzymic determination of blood glucose
Biochem. J. 66, 12 (1957)

64. INGLE, D. J. and J. E. NEZAMIS
Effect of Isoprel Upon Tolerance of the Eviscerate Rat for Glucose
Proc. Soc. Exp. Biol. 71, 352 (1949)

65. ISSEKUTZ, B. jr.
Effects of High Blood Sugar Levels Upon Hepatic Sugar Output in Experimental Diabetes
Fed. Proc. 17, 380 (1958)

66. JUTZLER, G. A.
Erfahrungen mit der Peritonealdialyse. In: Aktuelle Probleme der Hämodialyse und der chron. Niereninsuffizienz
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1966

67. KARLSON, P.
Kurzes Lehrbuch der Biochemie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966

68. KATZ, R. A.
Intravenous Urea in the Therapy of increased intracronial pressure with lead encephalopathy
New. Engl. J. Med. 262, 870 (1960)

69. KEILIN and E. F. HARTREE
Properties of Katalase
Catalyses of coupled oxydation of alcohols
Biochem. J. 39, 273 (1961)

70. KIMMELSTIEL, P., C. WILSON
Amer. J. Path. 12, 83 (1936)

71. KOLFF, W. J.
The artificial kidney. Past, present and future.
Circulation 15, 228 (1965)

72. KOPP, H.
Behandlung der chronischen Urämie mit intermittierender Peritonealdialyse
Münch. med. Wschr. 16, 879 (1967)

73. KOPP, H. und H. J. TÖNNIS
Der Einfluß der Temperatur auf die Wirksamkeit der Peritonealdialyse
Münch. med. Wschr. 46, 2438 (1967)

74. KOREC, R.
Experimental Diabetes Mellitus in the Rat
Publishing House of the Slovak Academy of Sciences
Bratislava 1967

75. KRAMER, H. J.
Erweiterung der Indikation zur portalen Shunt--Operation durch Behandlung der postop. Leberdekomp. m. d. perit. Dialyse
Münch. med. Wschr. 7, 406 (1968)

76. KÜHN, H. A.
Klinische Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten
In: Leber- und Pankreas-Enzymologie
herausg. von G. A. Martini und E. Hafter
S. Karger, Basel-New York 1961

77. KUHLBÄCK, B.
Indikationen zur Hämo- und zur Peritonealdialyse
Münch. med. Wschr. 31, 1547 (1966)

78. KUHLMANN, H., H. MEHNERT und E. LANGER
Retinopathie und Glomerulosklerose bei Diabetikern
Med. Klinik 1969 I, 747

79. LANG, K.
Xylit als Nahrungskohlenhydrat
Medizin und Ernährung 2, 45 (1963)

80. LANGE, H., B. MILLER und V. SCHWAB
Zur Wahl von osmotisch wirksamen Bestandteilen in Peritonealdialyselösungen. In: Peritonealdialyse, herausg. von F. Scheler
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1967

81. LEHNARTZ, E.
Chemische Physiologie
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959

82. LELOIR, L. F., C. E. CARDINI
Carbohydrate Metabolism
Annual Review of Biochem. 22, 179 (1953)

83. LEUTHARDT, F.
Über die Stellung der Fruktose im Intermediärstoffwechsel. In: Neuere Ergebnisse aus Chemie und Stoffwechsel der Kohlenhydrate
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958

84. LIESCHKE, H. J., U. OTTO und E. FICKWEILER
Die ultrafiltrationsverstärkte Peritonealdialyse als Intensivtherapie bei Hyperhydration unter Verwendung sorbithaltiger Spüllösungen
Ztschr. inn. Med. 23, 704 (1968)

85. LOSSE, H. und S. WESTERBOER
Peritonealdialyse bei akuter und chron. Niereninsuffizienz. In: Aktuelle Probleme der klin. Nephrologie, herausg. von D. P. Mertz und R. Kluthe
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967

86. LUNDHOLM, L., E. MOHME-LUNDHOLM und N. SVEDMYR
Scand. J. Lab. Invest. 15, 311 (1963)

87. Mc CRAW, E. F., M. J. PETERSON and J. ASHMORE
Autoregulation of Glucose Metabolism in the Isolated Perfused Rat Liver
Proceeding of the Society for experimental Biology and Medicine 126, 232 (1967)

88. MADISON, L. L., B. COMBES, W. STRICKLAND, R. UNGER and R. ADAMS
Evidence for a Direct Effect of Insulin on Hepatic Glucose Output
Metabolism 8, 469 (1959)

89. MADISON, L. L., R. ADAMS and W. STRICKLAND
The Physiological Significance of the Secretion of Endogenous Insulin into the Portal Circulation. III. Evidence for a Direct Immediate Effect of Insulin on the Balance of Glucose Across the Liver.
J. Clin. Invest. 39, 507 (1960)

90. MAHER, J. F.
Diskussionsbemerkung
Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Organs 8, 296 (1962)

91. MAHER, J. F. and G. E. SCHREINER
Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Org. XIII, 369 (1967)

92. MANGEL, R. and M. KAYE
Peritoneal dialysis of patients with diabetes mellitus
Abstracts 3rd int. Congr. Nephrol.
Washington 1966, 236

93. MERRILL, J. P.
Die Behandlung der Niereninsuffizienz
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1959

94. MILLER, M., J. W. CRAIG, W. DRUCKER and H. WOODWARD
The metabolism of fructose in man
Yale J. Biol. and Med. 29, 335 (1956)

95. MÜLLER, F. und O. SEIFERT
Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik
Verlag von J. F. Bergmann, München 1966

96. NADKARNI, G. B. and K. E. CHITNIS
Effect of Insulin on Gluconeogenesis from Glycine--2-C^{14}
Arch. Biochem. Biophys. 101, 466 (1963)

97. NIETH, H. und H. HUNDESHAGEN
Änderungen der Hämodynamik bei extrakorporaler Hämodialyse. In: Akutes Nierenversagen, herausg. von H. Sorre und K. Rother
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962

98. N. N. Einführung in die Peritonealdialyse
Melsungen Med. Mitteilungen Band 41 (1967)

99. OBERDISSE
74. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin vom 22. bis 25. April 1968 in Wiesbaden
Med. Klinik 22, 866 (1968)

100. PERCIVAL, E.
The Monosaccharids. In: Florkin, M., E. Stotz: Comprehensive Biochemistry
Elsevier Publishing Company
Amsterdam-London-New York 1963

101. PERKOFF, G. T., C. C. THOMAS, J. D. NEWTON, J. C. SELLMANN and F. H. TYLER
mechanism of impaired glucose tolerance in uremia and experimental hyperazotemia
Diabetes 7, 375 (1958)

102. PLETSCHER, A., H. FAHRLÄNDER, H. STAUB
Helvet. physiol. pharmacol. acta 9, 46 (1951)

103. QUELLHORST, E., E. WIGGER und F. SCHELER
Peritonealdialyse
Mels. med. Mitt. 39, 7 (1965)

104. QUELLHORST, E., G. MIETZSCH, H. HENNING und F. SCHELER
Verbesserte Wirkung der Peritonealdialyse durch Ultrafiltration
Dtsch. Med. Wschr. 32, 1417 (1967)

105. RAJAGOPALAN, K. V., J. FRIDOVICH and P. HANDLER
Inhibition of enzyme activity by urea
Fred. Proc. 19, 49 (1960)

106. REINHOLD, J. G.
Standard methods of Clinical Chemistry 1, 88 (1953)

107. RENOLD, A. E., C. T. TENG, F. B. NESBETT and A. B. HASTINGS
Studies on Carbohydrate Metabolism in Rat Liver Slices. II. The Effect of Fasting and of Hormonal Deficiencies.
J. Biol. Chem. 204, 533 (1953)

108. RENOLD, A. E., A. B. HASTINGS and F. B. NESBETT
Studies on carbohydrate metabolism in rat liver slices. III. Utilization of glucose and fructose by liver from normal and diabetic animals
J. Biol. Chem. 209, 687 (1954)

109. RENOLD, A. E., F. B. NESBETT, A. B. HASTINGS and J. ASHMORE
Studies in Carbohydrate Metabolism in Rat Liver Slices. IV. Biochemical Sequences of Events After Insulin Administration
J. Biol. Chem. 213, 125 (1955)

110. RUEDY, J.
The effects of peritoneal dialysis on the physiological disposition of Oxacillin, Ampicillin and Tetracycline in patients with renal disease
Canad. Med. Ass. J. 94, 257 (1966)

111. SACHS, L.
Statistische Auswertungsmethoden
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969

112. SALAS, M., E. VINNUELA and A. SOLS
Insulin-dependent Synthesis of Liver Glucokinase in the Rat
J. Biol. Chem. 238, 3535 (1963)

113. SARRE, H.
Nierenkrankheiten
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967

114. SARTORIUS, H.
Diskussionsbemerkung. In: Peritonealdialyse, herausg. von F. Scheler
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1967

115. SCHEITLIN, W. und A. HUNZICKER
Die Beeinflussung des Liquorchemismus durch Hämodialyse beim urämischen Patienten
Schweiz. Med. Wschr. 92, 673 (1962)

116. SCHEITLIN, W.
Die Peritonealdialyse
Schweiz. Med. Wschr. 94, 201 (1964)

117. SCHELER, F., E. QUELLHORST und W. WIGGER
Peritonealdialyse bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz
Med. Klinik 61, 644 (1966)

118. SCHETTLER, G.
Innere Medizin, Bd. II
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970

119. SCHOLZ, A.
In: 74. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin gemeinsam mit der Dt. Ges. f. Rheumatologie in Wiesbaden
Med. Welt 22, 1406 (1968)

120. SCHULZ, F.-H. und H. STOBBE
Grundlagen und Klinik innerer Erkrankungen
VEB Georg Thieme, Leipzig 1968

121. SCHWIEGK, H.
Handbuch der Inneren Medizin. Nierenkrankheiten
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968

122. SHINABERGER, J. H., L. SHEAR and K. BARRY
Increasing efficiency of peritoneal dialysis: experience with peritoneal extracorporeal recirculation dialysis
Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Organs 11, 76 (1965)

123. SHIPLEY, R. A. and E. J. HUXMEL jr.
Carbohydrate and Acetone Body Metabolism of Liver Slices and the Effect of Insulin
Amer. J. Physiol. 144, 51 (1945)

124. STAUB, H.
Kohlenhydratstoffwechsel, Insulin und Diabetes
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1956

125. STAUDT, B.
Verhalten der Glucosekonzentration im Blut bei stoffwechselgesunden und adrenalektomierten Ratten
Dissertation 1972

126. STEINKE, J., F. C. WOOD, L. DOMENGE, A. MARBLE and A. E. RENOLD
Evaluation of Sorbitol in the Diet of Diabetic Children at Camp
Diabetes 10, 218 (1961)

127. STETTEN, D. W. jr. and G. E. BOXER
Studies in Carbohydrate Metabolism. I. The Rate of Turnover of Liver and Carcass Glycogen. Studies with the Aid of Deuterium.
J. Biol. Chem. 155, 231 (1944)

128. STETTEN, M. R. and D. STETTEN
J. Biol. Chem. 193, 157 (1951)

129. STÜBNER, C.
Zur Beeinflussung des Blutglucosespiegels durch Narkotica und chirurgische Eingriffe bei Mensch und Tier
Dissertation, München 1967

130. STUHLFAUTH, K.
Besonderheiten des Lävulosestoffwechsels
Ärztl. Forschung, Wörishofen 5, 414 (1951)

131. TEUSCHER, A.
Beurteilung der Blutzuckerwerte und der Glucose-toleranz bei Urämie
Schweiz. Med. Wschr. 94, 69 (1964)

132. THRELFALL, C. J., D. F. HEATH
Compartimentation between Glycolysis and Gluco-neogenesis in Rat Liver
Biochem. J. 110, 303 (1968)

133. TODD, C. M.
The antiketonic action of sorbitol (or fructose) in rats.
Australian J. Exper. Biol. and Med. sc. 32, 827 (1954)

134. UETE, T. and J. ASMORE
Effects of Triaminolone on Carbohydrate Synthesis by Rat Liver Slices
J. Biol. Chem. 238, 2906 (1965)

135. VAN SLYKE, D. D. and G. E. CULLEN
J. Biol. Chem. 11, 211 (1914)

136. WARD, G. and S. T. BOEN
The Influence of Dialysate Volume and Flow Rate on Peritoneal Clearance
Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass. 2, 113 (1965)

137. WEBER, E.
Grundriß der biologischen Statistik
G. Fischer Verlag, Stuttgart 1967

138. WEBER, G. and R. L. SINGHAL
Diab. 13, 445 (1964)

139. WEICHSELBAUM, T. E.
Amer. J. Clin. Path. 10, 40 (1946)

140. WELLER, H.
Röntgen- und Labor-Praxis 15, L 77 (1962)

141. WETZELS, E., W. HERMS und E. SCHRÖDER
Komplikationen während der extrakorporalen Hämodialyse. In: v. Dittrich, P.: Aktuelle Probleme der Hämodialyse und der chron. Niereninsuffizienz
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1965

142. WETZELS, E.
Hämodialyse und Peritonealdialyse
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1967

143. WICK, A. N., J. W. SHERILL and D. R. DRURY
The Metabolism of Fructose by the Extrahepatic Tissues
Diabetes 2, 465 (1953)

144. WILLMS, B., E. QUELLHORST und H. V. HENNING
Kohlenhydratstoffwechsel bei Niereninsuffizienz. In: Peritonealdialyse, herausg. von F. Scheler
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1967

145. WOLFF, J. B. and O. KAPLAN
J. Biol. Chem. 218, 849 (1956)

146. YUTUC, W., G. WARD, G. SHILIPETAR and H. TENCKHOFF
Substitution of Sorbitol for Dertrose in Peritoneal Irrigation Fluid: a Preliminary Report.
Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Organs 13, 168 (1967)

L e b e n s l a u f

Am 21. Juni 1945 wurde ich als erstes Kind der Eheleute Ludwig Suldinger und Elisabeth Suldinger, geb. Kienzle in Freilassing/ Obb. geboren.

Im September 1951 trat ich in die Volksschule Freilassing ein. 1955 wechselte ich aus der 4. Klasse in die Oberrealschule Traunstein über und legte im Juli 1965 mein Abitur ab.

Im November desselben Jahres immatrikulierte ich mich an der Universität München als Medizinstudent. Im Oktober 1966 bestand ich dort das Vorphysikum, im April 1968 das Physikum.

Im Anschluß daran wechselte ich an die neueröffnete Medizinische Fakultät der TH München, wo ich die sechs klinischen Semester absolvierte und mein Studium mit dem Staatsexamen im Juli 1971 abschloß.

Von September 1971 bis August 1972 arbeitete ich als Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus Garmisch, wo ich seit meiner Approbation (September 1972) weiterhin tätig bin.